

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Mercaptopurina Zentiva 50 mg comprimidos EFG

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada comprimido contiene 50 mg de mercaptopurina

Excipientes con efecto conocido:

-Lactosa: 59 mg por comprimido

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimidos.

Comprimidos de 6 mm, circulares y amarillentos.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1. Indicaciones terapéuticas

Mercaptopurina Zentiva está indicado para el tratamiento de la leucemia aguda en adultos, adolescentes y niños. Puede utilizarse para:

- Leucemia linfoblástica aguda (LLA)
- Leucemia promielocítica aguda (LPA) / leucemia mielógena aguda M3 (LMA M3).

4.2. Posología y forma de administración

Posología

El tratamiento con Mercaptopurina Zentiva debe ser supervisado por un médico con experiencia en el tratamiento de pacientes con LLA y Leucemia promielocítica aguda (LMA M3).

La 6-mercaptopurina puede tomarse con alimentos o con el estómago vacío, pero los pacientes deben seguir siempre el mismo método de administración. La 6-mercaptopurina no se debe tomar con leche ni otros productos lácteos (ver sección 4.5). La 6-mercaptopurina se debe tomar al menos 1 hora antes o 2 horas después de tomar leche u otros productos lácteos.

Poblaciones

Adultos y niños

Para adultos y niños la dosis normal de inicio de tratamiento es de 2,5 mg/kg peso corporal al día, o 50-75 mg/m² área de superficie corporal al día, pero la dosis y duración de la administración depende de la naturaleza y dosis de otros agentes citotóxicos administrados al mismo tiempo que Mercaptopurina Zentiva.

La dosis deberá ser ajustada e individualizada cuidadosamente para cada paciente.

6-mercaptopurina ha sido utilizado en varios esquemas de terapia combinada para el tratamiento de la leucemia aguda y se deberá consultar la literatura y las recomendaciones de tratamiento actuales para detalles adicionales.

Los estudios realizados en niños con leucemia linfoblástica aguda sugieren que la administración nocturna de 6-mercaptopurina, en comparación con la administración matutina, puede reducir el riesgo de recidiva.

Pacientes de edad avanzada

Se aconseja vigilar la función renal y hepática en estos pacientes y, si existe algún deterioro, se debe considerar la posibilidad de reducir la dosis de Mercaptopurina Zentiva.

Insuficiencia renal

Debe valorarse la posibilidad de reducir la dosis en pacientes con insuficiencia renal (ver sección 5.2).

Insuficiencia hepática

Debe valorarse la posibilidad de reducir la dosis en pacientes con insuficiencia hepática (ver sección 5.2).

Interacciones del medicamento

Cuando inhibidores de la enzima xantina oxidasa, como alopurinol y la 6-mercaptopurina se administran de forma concomitante, sólo debe administrarse el 25% de la dosis habitual de 6-mercaptopurina, ya que el alopurinol disminuye la velocidad del catabolismo de la 6-mercaptopurina (see section 4.5).

Pacientes con deficiencia de TPMT

Los pacientes con ausencia o reducción congénita de la tiopurina S-metiltransferasa (TPMT) presentan un mayor riesgo de toxicidad grave por 6-mercaptopurina con dosis convencionales de mercaptopurina y generalmente requieren una reducción considerable de la dosis.

No se ha establecido la dosis inicial óptima para los pacientes con deficiencia homocigótica (ver sección 4.4 y 5.2).

La mayoría de pacientes con deficiencia heterocigota de TPMT puede tolerar las dosis recomendadas de 6-mercaptopurina, pero es posible que algunos necesiten una reducción de dosis. Existen pruebas genotípicas y fenotípicas de la TPMT (véase la sección 4.4 y la sección 5.).

Pacientes con variante NUDT15

Los pacientes con mutación heredada en el gen NUDT15 presentan un riesgo mayor de toxicidad grave por 6-mercaptopurina (ver sección 4.4). Por lo general, estos pacientes precisan de una reducción de la dosis; especialmente aquellos que son homocigotos para la variante NUDT15 (ver sección 4.4). Se puede considerar el uso de la genotipificación para detectar variantes de NUDT15 antes de iniciar el tratamiento con 6-mercaptopurina. En cualquier caso, es necesario realizar un estrecho seguimiento de los recuentos sanguíneos.

4.3. Contraindicaciones

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1. Uso concomitante con la vacuna de la fiebre amarilla (ver sección 4.5)

4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo

La 6-mercaptopurina es un agente citotóxico activo de que debe utilizarse solamente bajo supervisión médica especializada en el uso de estos agentes.

La vacunación con una vacuna de microorganismos vivos puede causar infección en huéspedes inmunodeprimidos.

Por consiguiente, no se recomienda la administración de vacunas con microorganismos vivos a pacientes con LLA o LMA. Los pacientes en remisión no deben ser tratados en ningún caso con vacunas vivas hasta que se considere que el paciente es capaz de responder a la vacuna. El intervalo de tiempo entre el cese de la quimioterapia y el restablecimiento de la capacidad del paciente para responder a la vacuna depende del tipo de fármaco utilizado y que causa la inmunosupresión, así como de su intensidad, la enfermedad subyacente y otros factores.

No se aconseja la administración conjunta de ribavirina y 6-mercaptopurina. La ribavirina puede reducir la eficacia y aumentar la toxicidad de la 6-mercaptopurina (ver sección 4.5).

Monitorización

Dado que la 6-mercaptopurina tiene un efecto mielosupresor potente, durante la inducción de la remisión deberán realizarse hemogramas completos diariamente. Los pacientes deben ser vigilados minuciosamente durante el tratamiento.

Depresión de la médula ósea

El tratamiento con 6-mercaptopurina produce mielodepresión y termina causando leucopenia, trombocitopenia y, con menos frecuencia, anemia. Deben realizarse regularmente recuentos sanguíneos totales durante la remisión de la inducción.

Durante el tratamiento de mantenimiento, debe controlarse regularmente el recuento sanguíneo completo, incluidas las plaquetas. En caso de tratamiento con dosis elevadas, o en presencia de una función renal y/o hepática gravemente deteriorada, es necesario un seguimiento más estrecho.

Se recomienda un mayor control hematológico del paciente cuando se cambie entre diferentes formas farmacéuticas de mercaptopurina.

Los recuentos de leucocitos y plaquetas siguen descendiendo después de interrumpirse el tratamiento, por lo que ante el primer signo de un descenso anormalmente grande en estos recuentos, se debe interrumpir el tratamiento de inmediato.

La mielodepresión es reversible si se retira la 6-mercaptopurina suficientemente pronto.

Durante la inducción de la remisión en la leucemia mielógena aguda, es posible que con frecuencia el paciente padezca un período de aplasia relativa de la médula ósea y es importante que se disponga de instalaciones de asistencia adecuadas.

Puede ser necesario reducir la dosis de Mercaptopurina Zentivacuando se combina con otros medicamentos cuya toxicidad primaria o secundaria es la mielosupresión (ver sección 4.5).

Toxicidad hepática

Mercaptopurina Zentiva produce toxicidad hepática, por lo que durante todo el tratamiento se recomiendan controles semanales de la función hepática. Los niveles plasmáticos de gamma glutamil transferasa (GGT) pueden resultar especialmente predictivos para la retirada del medicamento debido a la toxicidad hepática. Podría ser aconsejable un control más frecuente en aquellos pacientes con hepatopatía preexistente o que reciben otro tratamiento potencialmente hepatotóxico. El paciente debe recibir instrucciones para interrumpir la administración de Mercaptopurina Zentiva de inmediato si empieza presentar ictericia.

Síndrome de lisis tumoral

Durante la inducción de la remisión, cuando se produce una rápida lisis celular, deben vigilarse los niveles de ácido úrico en sangre y orina, ya que puede presentarse hiperuricemia y/o hiperuricosuria, con el riesgo de nefropatía por ácido úrico.

Deficiencia de TPMT

Individuos con una deficiencia hereditaria del enzima tiopurina metiltransferasa (TPMT) pueden ser extraordinariamente sensibles al efecto mielosupresor de la 6-mercaptopurina y ser propensos a presentar una aplasia medular rápida tras el inicio del tratamiento con mercaptopurina. Este problema podría exacerbarse por la administración concomitante de fármacos que inhiben la TPMT, como olsalazina, mesalazina o sulfasalazina. También se ha notificado una posible asociación entre la disminución de la actividad de la TPMT y leucemias secundarias y mielodisplasias en pacientes que recibieron 6-mercaptopurina en combinación con otros citotóxicos (ver sección 4.8).

Aproximadamente 0,3 % (1:300) de los pacientes tienen poca actividad enzimática o no detectable. Aproximadamente 10 % de los pacientes tienen una baja o intermedia actividad de la enzima TPMT y casi el 90% de los pacientes tienen una actividad de la enzima TPMT normal. Puede haber también un grupo de aproximadamente el 2% que presentan una alta actividad de la enzima TPMT. Algunos laboratorios ofrecen pruebas para detectar déficit de TPMT, aunque no se ha demostrado que estas pruebas identifiquen a todos los pacientes con riesgo de toxicidad grave. Por tanto, sigue siendo necesaria una vigilancia estrecha de los recuentos de células sanguíneas.

Pacientes con variante NUDT15

Los pacientes con mutación heredada en el gen NUDT15 presentan un riesgo mayor de sufrir toxicidad grave por 6-mercaptopurina, como por ejemplo leucopenia y alopecia, de dosis convencionales de tratamiento con tiopurinas. Habitualmente necesitan una reducción de la dosis, especialmente los que son homocigotos para la variante NUDT15 (ver sección 4.2). La frecuencia de NUDT15 c.415C>T presenta una variabilidad étnica de aproximadamente el 10% en personas de Asia Oriental, del 4% en hispanos, del 0,2% en europeos y del 0% en africanos. En cualquier caso, es necesario realizar un estrecho seguimiento de los recuentos sanguíneos.

Resistencia cruzada

Habitualmente existe resistencia cruzada entre la 6-mercaptopurina y la 6-tioguanina.

Hipersensibilidad

En el caso de los pacientes en los cuales se sospeche que anteriormente han presentado una reacción de hipersensibilidad a la 6-mercaptopurina, se recomienda no utilizar su profármaco azatioprina, a menos que se haya confirmado que el paciente presenta hipersensibilidad a la 6-mercaptopurina mediante pruebas de alergología y que los resultados de las pruebas sean negativos para azatioprina.

Puesto que la azatioprina es un profármaco de la 6-mercaptopurina, en los pacientes con antecedentes de hipersensibilidad a la azatioprina deberá evaluarse la hipersensibilidad a la 6-mercaptopurina antes de iniciar el tratamiento.

Insuficiencia renal y/o hepática

Se recomienda precaución durante la administración de la 6-mercaptopurina en pacientes con insuficiencia renal y/o insuficiencia hepática. Debe valorarse la posibilidad de reducir la dosis en estos pacientes y deberá vigilarse estrechamente la respuesta hematológica (ver sección 4.2 y sección 5.2 Farmacocinética).

Potencial mutagénico y cancerígeno

Los pacientes que reciben tratamiento inmunosupresor, incluyendo 6-mercaptopurina presentan un mayor riesgo de presentar trastornos linfoproliferativos y otros tumores malignos, especialmente cánceres de piel (melanoma y no melanoma), sarcomas (de Kaposi y no Kaposi) y cáncer de cuello uterino in situ. Este mayor riesgo parece estar relacionado con el grado y la duración de la inmunosupresión. Se ha notificado que la interrupción de la inmunosupresión puede conseguir una regresión parcial de trastorno linfoproliferativo.

Un tratamiento con varios inmunosupresores (incluyendo tiopurinas) se debe usar con precaución ya que puede provocar trastornos linfoproliferativos, en algunos de los cuales se han notificado muertes. Una combinación de varios inmunosupresores, administrados simultáneamente, aumenta el riesgo de trastornos linfoproliferativos asociados al virus de Epstein-Barr (VEB).

Se observaron aumentos de las aberraciones cromosómicas en los linfocitos periféricos de pacientes con leucemia, en pacientes con carcinoma de células renales tratados con una dosis no conocida de 6-mercaptopurina y en pacientes con nefropatía crónica tratados con dosis de 0,4-1,0 mg/kg/día.

Se han documentado dos casos de aparición de leucemia aguda no linfática en pacientes que recibieron 6-mercaptopurina, en combinación con otros fármacos, para trastornos no neoplásicos. Se ha notificado un único caso en el que un paciente fue tratado por pioderma gangrenoso con 6-mercaptopurina y posteriormente presentó una leucemia aguda no linfática, pero no está claro si esto formó parte de la historia natural de la enfermedad o si la 6-mercaptopurina desempeñó un papel causal.

Un paciente con enfermedad de Hodgkin tratado con 6-mercaptopurina y múltiples agentes citotóxicos adicionales, presentó leucemia mieloide aguda.

Doce años y medio después del tratamiento con 6-mercaptopurina para la miastenia grave, una paciente mujer presentó leucemia mieloide crónica.

Se ha notificado la aparición de linfoma hepatoesplénico de células T en pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal tratados con 6-mercaptopurina con tratamiento concomitante con anticuerpos contra el TNF [factor de necrosis tumoral] (ver también la Sección 4.8).

Población pediátrica

Se han notificado casos de hipoglucemia sintomática en niños con LLA que habían recibido 6-mercaptopurina (ver sección 4.8). La mayoría de los casos notificados fueron en niños menores de seis años o con bajo índice de masa corporal.

Infecciones

Los pacientes tratados con 6-mercaptopurina en monoterapia o en combinación con otros agentes inmunosupresores, como los corticoides, han mostrado una mayor susceptibilidad frente a infecciones víricas, fúngicas y bacterianas, incluyendo infecciones graves o atípicas y reactivaciones víricas. Las patologías infecciosas y las complicaciones pueden ser más graves en estos pacientes que en pacientes que no hayan recibido el tratamiento.

La exposición previa o la infección por el virus de la varicela zóster deben determinarse antes del inicio del tratamiento. Se puede considerar seguir las guías locales, que pueden incluir tratamiento profiláctico en caso necesario. Se debe considerar realizar pruebas serológicas para la detección de la hepatitis B antes del inicio del tratamiento. Se puede considerar seguir las guías locales, que pueden incluir tratamiento profiláctico en los casos que han sido confirmados como positivos mediante las pruebas serológicas. Se han notificados casos de sepsis neutropénica en pacientes que han recibido 6-mercaptopurina para la LLA.

Síndrome de activación macrofágica.

El síndrome de activación macrofágica (SAM) es un trastorno conocido y potencialmente mortal que puede presentarse en pacientes con patologías autoinmunitarias, en concreto con enfermedad inflamatoria intestinal (EII) (indicación no autorizada) y puede haber una mayor susceptibilidad a presentar la patología con el uso de 6-mercaptopurina. Si se produce o se sospecha que hay SAM, la evaluación y tratamiento deben comenzar lo antes posible y se debe suspender el tratamiento con 6-mercaptopurina. Los médicos deben estar atentos a síntomas de infección como VEB y citomegalovirus (CMV), ya que estos son desencadenantes conocidos del SAM.

Síndrome de Lesch-Nyhan

Hay pocas pruebas que indiquen que la 6-mercaptopurina o su profármaco azatioprina sean eficaces en pacientes con el trastorno hereditario llamado déficit de la hipoxantina-guanina-fosforribosil-transferasa (síndrome de Lesch-Nyhan). No se recomienda el uso de 6-mercaptopurina o azatioprina en estos pacientes.

Exposición a la luz ultravioleta

Los pacientes tratados con Mercaptopurina Zentivason más sensibles al sol. Debe limitarse la exposición a la luz solar y a la luz ultravioleta y deberá recomendarse a los pacientes que usen ropa protectora y que utilicen un protector solar con un factor de protección alto.

Inhibidores de la xantina oxidasa

Los pacientes tratados con inhibidores de la enzima xantina oxidasa, como alopurinol, oxipurinol o tiopurinol y la 6-mercaptopurina sólo deben recibir el 25% de la dosis habitual de 6-mercaptopurina, ya que el alopurinol disminuye la velocidad del catabolismo de la 6-mercaptopurina (ver sección 4.2 y Sección 4.5).

Anticoagulantes

Se ha notificado la inhibición del efecto anticoagulante de la warfarina y acenocumarol, cuando se administra junto con 6-mercaptopurina, por lo tanto, pueden ser necesarias dosis más altas del anticoagulante. Se recomienda vigilar estrechamente las pruebas de coagulación cuando se administran simultáneamente anticoagulantes con 6-mercaptopurina.

Trastornos metabólicos y nutricionales

Los análogos de las purinas (azatioprina y mercaptopurina) pueden interferir en la ruta de la niacina, lo que podría provocar un déficit de ácido nicotínico (pelagra). Se han notificado casos de pelagra con el uso de análogos de las purinas, sobre todo en pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal crónica. Debe

considerarse el diagnóstico de pelagra en pacientes con una erupción pigmentada localizada (dermatitis), gastroenteritis o déficits neurológicos, incluido el deterioro cognitivo. Debe iniciarse tratamiento farmacológico adecuado con suplementos de niacina/nicotinamida.

Lactosa

Este medicamento contiene lactosa. Los pacientes con intolerancia hereditaria a galactosa, deficiencia total de lactasa o problemas de absorción de glucosa o galactosa no deben tomar este medicamento.

4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

La administración de 6-mercaptopurina con alimentos puede disminuir ligeramente la exposición sistémica. Mercaptopurina Zentivapuede tomarse con alimentos o con el estómago vacío, pero los pacientes deben sistematizar el método de administración para evitar grandes variaciones en la exposición. Las dosis no deben tomarse con leche ni otros productos lácteos, ya que contienen xantina oxidasa, una enzima que metaboliza a la 6-mercaptopurina y que puede, por tanto, reducir las concentraciones plasmáticas de mercaptopurina.

Efectos de otros medicamentos concomitantes en la 6-mercaptopurina:

La administración concomitante de la vacuna contra la fiebre amarilla está contraindicada, debido al riesgo de enfermedad mortal en pacientes inmunodeprimidos (ver sección 4.3).

No se recomienda el uso de otras vacunas con otros organismos vivos en pacientes inmunodeprimidos (ver sección 4.4).

Ribavirina

La ribavirina inhibe la enzima inosina monofosfato deshidrogenasa (IMPDH), dando lugar a una menor producción de nucleótidos activos de 6-tioguanina. Se han comunicado casos de mielosupresión grave tras la administración concomitante de un profármaco de 6-mercaptopurina y ribavirina; por lo tanto, no se aconseja la administración concomitante de ribavirina y 6-mercaptopurina (ver sección 4.4 y 5.2).

Agentes mielosupresores

Se recomienda tener precaución cuando se combina 6-mercaptopurina con otros agentes mielosupresores; puede ser necesario una reducción de la dosis en base a la monitorización hematológica (ver sección 4.4).

Alopurinol/oxipurinol/tiopurinol y otros inhibidores de la xantina oxidasa

El alopurinol, oxipurinol y tiopurinol inhiben la actividad de la xantina oxidasa, lo cual da lugar a una reducción de la conversión del ácido 6-tioinosínico biológicamente activo en ácido 6-tioúrico biológicamente inactivo. Cuando se administran simultáneamente alopurinol, oxipurinol y/o tiopurinol y 6-mercaptopurina, es esencial que se administre solo el 25% de la dosis habitual de 6-mercaptopurina (ver sección 4.2).

Otros inhibidores de la xantina oxidasa, como el febuxostat, pueden disminuir el metabolismo de la 6-mercaptopurina. No se recomienda la administración concomitante puesto que los datos son insuficientes para establecer una reducción adecuada de la dosis.

Aminosalicilatos

Existen evidencias procedentes de datos de estudios *in vitro* e *in vivo* de que los derivados de aminosalicilatos (por ejemplo: olsalazina, mesalazina o sulfasalazina) inhiben la enzima TPMT. Por lo

tanto, se recomienda disminuir la dosis de 6-mercaptopurina cuando se administre de manera conjunta con derivados de aminosalicilatos (ver sección 4.4).

Metotrexato

El metotrexato (20 mg/m² por vía oral) aumentó la exposición a la mercaptopurina (área bajo la curva, AUC) en aproximadamente un 31% y el metotrexato (2 o 5 g/m² por vía intravenosa) aumentó el AUC de la mercaptopurina en un 69% y un 93%, respectivamente. Cuando se administra simultáneamente con dosis altas de metotrexato, puede ser necesario ajustar la dosis de mercaptopurina.

Infliximab

Se han notificado reacciones entre la azatioprina, un profármaco de la 6-mercaptopurina, y el infliximab. Los pacientes que recibían azatioprina experimentaron aumentos transitorios de los niveles de 6-TGN (6 nucleótido de tioguanina, un metabolito activo de la azatioprina) y disminuciones del recuento medio de leucocitos en las semanas iniciales tras la infusión de infliximab, que recobraron los niveles previos al cabo de tres meses.

Efectos de la 6-mercaptopurina sobre otros medicamentos

Anticoagulantes

Se han comunicado casos de inhibición del efecto anticoagulante de warfarina y acenocumarol en administración conjunta con 6-mercaptopurina; por lo tanto, pueden ser necesario un ajuste de dosis de los anticoagulantes. Se recomienda monitorizar estrechamente las pruebas de coagulación cuando se administren anticoagulantes con 6-mercaptopurina.

4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia

Fertilidad

Se desconoce en gran medida el efecto del tratamiento con 6-mercaptopurina en la fertilidad humana, si bien ha habido informes de paternidad/maternidad satisfactoria después de recibir tratamiento durante la infancia o la adolescencia.

Se ha notificado oligospermia transitoria tras la exposición a la 6-mercaptopurina.

Embarazo

Se ha demostrado que existe una transmisión considerable de 6-mercaptopurina y sus metabolitos de la madre al feto a través de la placenta y el líquido amniótico.

El uso de Mercaptopurina Zentivadebe evitarse siempre que sea posible durante el embarazo, especialmente durante el primer trimestre. En cualquier caso individual, el peligro potencial para el feto debe sopesarse con respect al beneficio esperado para la madre.

Al igual que con toda la quimioterapia citotóxica, se deben aconsejar precauciones anticonceptivas adecuadas si alguno de los miembros de la pareja está recibiendo Mercaptopurina Zentivacomprimidos.

Los estudios con 6-mercaptopurina realizados en animales han mostrado toxicidad reproductora (ver sección 5.3). El riesgo potencial en humanos es en gran parte desconocido.

Exposición materna: Han nacido bebés normales después del tratamiento con 6-mercaptopurina administrada como agente quimioterapéutico único durante el embarazo humano, particularmente cuando se administra antes de la concepción o después del primer trimestre.

Se han notificado casos de abortos y nacimiento prematuro tras la exposición materna. Se han notificado numerosas anomalías congénitas después del tratamiento materno con 6-mercaptopurina en combinación con otras quimioterapias.

Ocasionalmente se ha notificado colestasis del embarazo asociada al tratamiento con azatioprina (un profármaco de la 6-mercaptopurina). Si se confirma la colestasis del embarazo, debe realizarse una evaluación metódica del beneficio para la madre y del impacto sobre el feto.

Exposición paterna: se han notificado anomalías congénitas y abortos espontáneos tras la exposición paterna a 6-mercaptopurina.

Lactancia

Se ha detectado la presencia de 6-mercaptopurina en la leche materna de pacientes con trasplante renal que reciben un tratamiento inmunosupresor con un profármaco.

4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

No hay datos sobre los efectos de la 6-mercaptopurina en la capacidad para conducir vehículos y utilizar máquinas y tales efectos no podrían atribuirse a las propiedades farmacológicas de Mercaptopurina Zentiva 50 mg comprimidos EFG.

4.8. Reacciones adversas

Existe una falta de documentación clínica moderna acerca de la 6-mercaptopurina que pueda servir como apoyo para determinar con exactitud la frecuencia de las reacciones adversas. Las categorías de frecuencias asignadas a las siguientes reacciones adversas son estimadas: para la mayoría de las reacciones, no se dispone de datos adecuados para calcular la incidencia. Las reacciones adversas pueden variar en su incidencia, en función de la dosis recibida y también cuando se administra en combinación con otros agentes terapéuticos.

La principal reacción adversa al tratamiento con 6-mercaptopurina es la mielodepresión (supresión de la médula ósea) que termina causando leucopenia y trombocitopenia.

Muy frecuentes >1/10 personas,

Frecuentes >1/100 a < 1/10 personas,

Poco frecuentes >1/1.000 a < 1/100 personas,

Raras > 1/10.000 a <1/1.000 personas,

Muy raras < 1/10.000 personas

Sistema orgánico	Frecuencia	Efectos secundarios
Infecciones e infestaciones	Poco frecuentes	Infecciones bacterianas y víricas, Infecciones asociadas a neutropenia

Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incl. quistes y pólipos)	Muy raras	Leucemia y mielodisplasia secundarias (ver sección 4.4); linfoma hepatoesplénico de células T en pacientes con EII (una indicación no aprobada) cuando se usa en combinación con agentes anti-TNF (ver sección 4.4).
	Raras	Neoplasias incluyendo trastornos linfoproliferativos, cánceres de piel (melanoma y no melanoma), sarcomas (de Kaposi y no Kaposi) y cáncer de cuello uterino in situ. (ver sección 4.4).
Trastornos de la sangre y el sistema linfático	Muy frecuentes	Supresión de la médula ósea; leucopenia y trombocitopenia.
	Frecuentes	Anemia
Trastornos del sistema inmunológico	Raras	Se han notificado reacciones de hipersensibilidad con las siguientes manifestaciones: artralgias; erupción cutánea; fiebre medicamentosa
	Muy raras	Se han notificado reacciones de hipersensibilidad con las siguientes manifestaciones: edema facial
Trastornos del metabolismo y la nutrición	Muy frecuentes	Anorexia
	Frecuentes	Hipoglucemia* Pelagra (ver sección 4.4)
Trastornos gastrointestinales	Frecuentes	Náuseas; vómitos; pancreatitis en la población con EII (una indicación no aprobada)
	Raras	Úlceras bucales; pancreatitis (en las indicaciones aprobadas)
	Muy raras	Úlceras intestinales
	Frecuencia no conocida	Estomatitis Queilitis
Trastornos hepatobiliares	Frecuentes	Estasia biliar; hepatotoxicidad
	Raras	Necrosis hepática
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Raras	Alopecia
	Frecuencia no conocida	Fotosensibilidad, eritema nodoso
Trastornos del aparato reproductor y de la mama	Poco frecuentes	Oligospermia temporal
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Frecuencia no conocida	Inflamación de las mucosas
Exploraciones complementarias	Frecuencia no conocida	Disminución de los factores de coagulación

El efecto secundario más frecuente de la 6-mercaptopurina es la mielosupresión dependiente de la dosis, y como resultado la leucopenia y la trombocitopenia.

*En la población pediátrica

Descripción de determinadas reacciones adversas

Trastornos hepatobiliares

La 6-mercaptopurina es hepatotóxica en animales y en el ser humano. Los hallazgos histológicos en el ser humano han demostrado necrosis hepática y estasia biliar. La incidencia de hepatotoxicidad varía considerablemente y puede producirse con cualquier dosis, pero se produce con más frecuencia cuando se supera la dosis recomendada de 2,5 mg/kg de peso corporal al día o 75 mg/m² de superficie corporal al día. La monitorización de las pruebas de función hepática puede permitir la detección precoz de la toxicidad hepática. Los niveles plasmáticos de gamma glutamil transferasa (GGT) pueden resultar especialmente predictivos para la retirada del medicamento debido a la toxicidad hepática. La hepatotoxicidad suele ser reversible si el tratamiento con mercaptopurina se interrumpe lo suficientemente pronto, pero se han dado casos de daños hepáticos mortales.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano: <https://www.notificaram.es>

4.9. Sobredosis

Síntomas:

Los efectos gastrointestinales, como náuseas, vómitos, diarrea y anorexia, pueden ser los primeros síntomas de una sobredosis. El principal efecto tóxico afecta a la médula ósea, produciendo mielodepresión. La toxicidad hematológica es probablemente más profunda con la sobredosificación crónica que con una ingestión aislada de Mercaptopurina Zentiva. Se puede producir también disfunción hepática y gastroenteritis.

El riesgo de sobredosis aumenta cuando se administra alopurinol junto con 6-mercaptopurina (ver sección 4.5).

Tratamiento:

No existe antídoto conocido, por lo que se precisa una estrecha vigilancia hematológica y la institución de medidas de apoyo general y transfusiones de sangre según sea necesario. Medidas activas como el uso de carbón activado o un lavado gástrico pueden no ser eficaces en una sobredosis de 6-mercaptopurina, a menos que el procedimiento puede realizarse en los 60 minutos siguientes a la ingestión.

El manejo posterior debe realizarse como esté clínicamente indicado.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1. Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Citostáticos

Código ATC: L01BB02

La 6-mercaptopurina es un profármaco inactivo que actúa como antagonista de la purina, pero que requiere captación celular y anabolismo intracelular para convertirse en nucleótidos de tioguanina para que sea citotóxica.

Los metabolitos de la 6-mercaptopurina inhiben la síntesis *de novo* de las purinas y las interconversiones con nucleótidos de purina. Los nucleótidos de tioguanina se incorporan también a los ácidos nucleicos y eso contribuye a los efectos citotóxicos del fármaco.

El efecto citotóxico de la 6-mercaptopurina puede estar relacionado con los niveles de nucleótidos de tioguanina en los glóbulos rojos, pero no con la concentración plasmática de 6-mercaptopurina.

5.2. Propiedades farmacocinéticas

Absorción La biodisponibilidad de 6-mercaptopurina oral muestra una variabilidad interindividual considerable. Cuando se administró por vía oral en dosis de 75 mg/m² de superficie corporal en pacientes pediátricos, la biodisponibilidad fue del 16 % de la dosis administrada, con un intervalo del 5 al 37 %. Esta biodisponibilidad variable se debe probablemente a un metabolismo de primer paso elevado y variable en el hígado.

La biodisponibilidad relativa media de 6-mercaptopurina fue de aproximadamente el 26% menor tras la administración con alimentos o leche, en comparación con la administración en estado de ayuno. La 6-mercaptopurina no es estable con la leche debido a la presencia de xantina oxidasa (30% degradación en 30 minutos) (ver sección 4.2).

Distribución

Las concentraciones de 6-mercaptopurina en el líquido cefalorraquídeo (LCR) son bajas o insignificantes después de la administración por vía intravenosa u oral (LCR: índices plasmáticos de 0,05 a 0,27). Las concentraciones en LCR son mayores después de la administración intratecal.

Biotransformación

La 6-mercaptopurina es ampliamente metabolizada en metabolitos activos e inactivos a través de muchas vías metabólicas de múltiples etapas, sin predominio de ninguna enzima. Debido al complejo metabolismo, la inhibición de una enzima no explica todos los casos de ausencia de eficacia y/o de mielosupresión pronunciada. Las enzimas predominantes responsables del metabolismo de la 6-mercaptopurina o de sus metabolitos resultantes son: la enzima polimórfica tiopurina S-metiltransferasa (TPMT), la xantina oxidasa, la inosina monofosfato deshidrogenasa (IMPDH) y la hipoxantina-guanina-fosforribosiltransferasa (HPRT). Otras enzimas que intervienen en la formación de metabolitos activos e inactivos son: la guanosina monofosfato sintetasa (GMPS, que forma los TGN) y la inosina trifosfato pirofosfatasa (ITPasa). También existen varios metabolitos inactivos formados a través de otras vías metabólicas.

Existen pruebas de que los polimorfismos en los genes que codifican los diferentes sistemas enzimáticos que intervienen en el metabolismo de la 6-mercaptopurina podrían predecir reacciones adversas al fármaco en el tratamiento con 6-mercaptopurina. Por ejemplo, las personas con deficiencia de la enzima TPMT presentan una mayor concentración de nucleótidos de tioguanina citotóxicos (ver sección 4.4).

Eliminación

En un estudio con 22 pacientes, el aclaramiento medio de la 6-mercaptopurina y la semivida después de la infusión intravenosa fue de 864 ml/min/m² y 0,9 horas, respectivamente. El aclaramiento renal medio notificado en 16 de estos pacientes fue de 191 ml/min/m². Solamente alrededor del 20 % de la dosis se excretó en la orina como fármaco inalterado después de la administración intravenosa. En un estudio con 7 pacientes pediátricos, el aclaramiento medio y la vida media tras la administración intravenosa de 6-mercaptopurina fue de 719 (+/-610) ml/min/m² y 0,9 (+/-0,3) horas, respectivamente.

Poblaciones especiales

Población de edad avanzada

No se han realizado estudios específicos en la población de edad avanzada (ver sección 4.2 Posología y forma de administración).

Insuficiencia renal

Los estudios realizados con un profármaco de la 6-mercaptopurina han demostrado que no existen diferencias en la farmacocinética de la 6-mercaptopurina en pacientes urémicos en comparación con pacientes con trasplante renal. Ya que existen muy pocos datos sobre los metabolitos activos de 6-mercaptopurina en la insuficiencia renal, debe considerarse la posibilidad de reducir la dosis en pacientes con función renal alterada (ver Posología y forma de administración).

La 6-mercaptopurina y/o sus metabolitos se eliminan mediante hemodiálisis. Aproximadamente un 45 % de metabolitos radioactivos son eliminados durante una diálisis de 8 horas.

Insuficiencia hepática

Un estudio con un profármaco de la 6-mercaptopurina se llevó a cabo en 3 grupos de pacientes con trasplante renal: pacientes sin hepatopatía, pacientes con insuficiencia hepática (pero sin cirrosis) y pacientes con insuficiencia hepática y cirrosis. El estudio demostró que la exposición a la 6-mercaptopurina fue 1,6 veces superior en pacientes con insuficiencia hepática (pero sin cirrosis) y 6 veces superior en pacientes con insuficiencia hepática y cirrosis, en comparación con los pacientes sin hepatopatía (ver sección 4.2 Posología y forma de administración).

5.3. Datos preclínicos sobre seguridad

La 6-mercaptopurina, al igual que otros antimetabolitos, es potencialmente mutagénico en el hombre y se han registrado daños cromosómicos en ratones, ratas y hombres.

Teratogenia

La 6-mercaptopurina causa embriofetalidad y graves efectos teratógenos en ratón, rata, hámster y conejos a dosis que no son tóxicas para la madre. En todas las especies, el grado de embriotoxicidad y el tipo de malformaciones dependen de la dosis y la etapa de gestación en el momento de la administración.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1. Lista de excipientes

Lactosa
Almidón de maíz
Maltodextrina
Acido esteárico (E-570)
Estearato de Magnesio (E-572)

6.2. Incompatibilidades

No procede.

6.3. Periodo de validez

3 años

6.4. Precauciones especiales de conservación

Este medicamento no requiere ninguna temperatura especial de conservación.
Conservar en el embalaje original para protegerlo de la luz.

6.5. Naturaleza y contenido del envase

Mercaptopurina Zentivacomprimidos se presenta en envase de vidrio de color ámbar y tapón de propileno con silicagel a prueba de niños.

Tamaño del envase:

24 comprimidos en frasco de vidrio marrón
25 comprimidos en frasco de vidrio marrón
24 comprimidos / envase
25 comprimidos / envase
50 (2x25) comprimidos / envase

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Manipulación segura

Se recomienda manipular los comprimidos de Mercaptopurina Zentivaseguiendo las recomendaciones y/o las normas locales vigentes para manipulación y eliminación de medicamentos citotóxicos.

Toda persona que manipule Mercaptopurina Zentivase debe lavar las manos antes y después de administrar una dosis. Para reducir el riesgo de exposición, los familiares y cuidadores deben llevar guantes desechables cuando manipulen Mercaptopurina Zentiva.

Se debe evitar el contacto de Mercaptopurina Zentiva con la piel o las mucosas. Si Mercaptopurina Zentiva entra en contacto con la piel o las mucosas, se debe lavar inmediatamente y con abundante agua y jabón.

Las mujeres que estén embarazadas, que tengan previsto quedarse embarazadas o estén en período de lactancia no deben manipular Mercaptopurina Zentiva.

Se debe recomendar a los padres/cuidadores y a los pacientes que mantengan Mercaptopurina Zentiva fuera del alcance y de la vista de los niños, preferiblemente en un armario cerrado con llave. La ingestión accidental puede ser mortal para los niños.

Eliminación

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él se realizará de acuerdo con la normativa local para agentes citotóxicos.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Zentiva, k.s.,
U kabelovny 130,
Prague 10 – Dolní Měcholupy,
102 37 República Checa

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/ RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

Abril 2021

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Agosto 2024

La información detallada de este medicamento está disponible en la página Web de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) <http://www.aemps.gob.es/>